

**Untersuchungen über eine mögliche
Störung des Lebertestes nach Quick
durch Einnahme von Aspirin**

Vorgelegt

von

Rolf R. Müller

aus

Erlangen

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

Untersuchungen über eine mögliche Störung des Lebertestes nach Quick durch Einnahme von Aspirin

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt
von
Rolf R. Müller
aus
Erlangen

Gedruckt mit Erlaubnis des
Fachbereichs Medizin der
Universität Erlangen-Nürnberg



komm. Dekan: Prof.Dr. E.Rügheimer
Referent: Prof.Dr.Dr. M.Geldmacher-v.Mallinckrodt
Korreferent: Prof.Dr. H.-B.Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Januar 1975

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung.....	1
B. Hauptteil	
1. <u>Hippursäurebildung und -ausscheidung</u>	
a) Exogene Faktoren.....	1
Nahrungsmittel.....	1
Chemische Stoffe.....	2
Pharmaka.....	2
b) Endogene Faktoren.....	3
c) Endogene Bildung der Hippursäure.....	4
2. <u>Hippursäuretest nach Quick</u>	4
a) Klassischer Test.....	5
b) Modifizierter Test.....	5
c) Anwendung des Tests.....	5
Orale Methode.....	6
Intravenöse Methode.....	6
3. <u>Problemstellung</u>	7
4. <u>Eigene Untersuchungen</u>	
a) Voraussetzungen.....	7
b) Ablauf der Versuche.....	7
c) Methodik und Technik des Versuchs.....	8
Vorbereitung zur photometrischen Messung....	10
Messung am Photometer.....	10
Quantitative Bestimmung.....	11
Wiederfindungsversuche (Tabelle Ia).....	11
" (Tabelle Ib).....	12
d) Der Versuch.....	13
Hippursäureausscheidung bei normaler Ernäh- rung (Tabelle II).....	14
a) Hippursäureausscheidung während der Diät.....	17
Hippursäureausscheidung während der Diät (Tabelle III).....	17
ß) Hippursäureausscheidung nach Einnahme des zu untersuchenden Medikaments.....	19
Hippursäureausscheidung nach Einnahme von Aspirin (Tabelle IV).....	19

8) Wiederaufnahme der normalen Ernährung.....	20
Hippursäuremengen im Urin nach Wiederauf-	
nahme der normalen Ernährung(Tabelle V)....	20
Graphische Darstellung der ausgeschiedenen	
Hippursäure während der gesamten Versuchs-	
dauer (Abb.I).....	21
5. <u>Statistische Auswertung</u> der während der Diät gemesse-	
nen Hippursäuremengen im Urin.....	22
6. <u>Zusammenfassung und Diskussion</u>	23

A. Einleitung

1841, zwölf Jahre nach der Entdeckung der Hippursäure im Pferdeharn durch LIEBIG, erkannte URE deren Bedeutung für den menschlichen Organismus: Sie ist das Kopplungsprodukt aus Glycin und Benzoesäure.

Wenig später zeigte sich auch der Sinn dieser Synthese: Entgiftung des tierischen bzw. menschlichen Organismus von Benzoesäure.

B. Hauptteil

1. Hippursäurebildung und -ausscheidung beim Menschen

a) Exogene Faktoren: Nahrungsmittel und chemische Stoffe Nahrungsmittel

Die Verwendung der Ameisensäure und der Benzoesäure als Konservierungsmittel bei verpackten Nahrungsmitteln ist auch heute noch weit verbreitet. In dieser Form gelangt die Benzoesäure direkt in den menschlichen Organismus.

Die Chinasäure, in hohem Maße in pflanzlicher Kost enthalten, ist eine nicht-aromatische Vorstufe der Benzoesäure. Darmbakterien aromatisieren sie zu Benzoesäure, die dann durch die Darmwand in den hepatischen Kreislauf gelangt.

COTRAN u. Mitarb. (1960) stellten an 3 Versuchspersonen fest, daß eine bestimmte Menge verabreichter Chinasäure zu 70% als Hippursäure ausgeschieden wird.

2 Versuchspersonen nahmen zu den täglichen 6g Chinasäure am 4. Tag Neomycin (Aminoglycosid-Antibioticum) ein. Nach 3 bis 4 Tagen fiel der Hippursäurespiegel schnell unter die vorher ermittelten Werte, da das Neomycin die Darmflora unterdrückte; die Aromatisierung der Chinasäure war unterbunden. Bei der dritten Versuchsperson, der erst am 9. Tag zur Chinasäure-Dosis Neomycin gegeben wurde, zeigten sich am 12. und 13. Tag die gleichen Erscheinungen wie bei den ersten beiden Versuchspersonen.

Chinasäure ist vor allem in Pflaumen (F.E.STRUWE 1953, A.M.ASATOOR 1965, L.D.PAGNOTTO and L.M.LIEBERMAN 1967), Kaffee (S.L.TOMPSETT 1961, A.M.ASATOOR 1965, H.RÖMPP 1966, PAGNOTTO and LIEBERMAN 1967, R.H.ADAMSON u.Mitarb. 1970), Preiselbeeren (Ph.T.BODEL u. Mitarb. 1959,

H. RÖMPF 1966, L.D. PAGNOTTO and L.M. LIEBERMAN 1967), Brombeeren und Stachelbeeren (H. RÖMPF 1966), Zuckerrüben (A.M. ASATOOR 1965, H. RÖMPF 1966), Äpfeln (Ph.T. BODEL u. Mitarb. 1959, A.M. ASATOOR 1965), Pfirsichen (Ph.T. BODEL u. Mitarb. 1959, R.H. ADAMSON u. Mitarb. 1970) und Aprikosen (Ph.T. BODEL u. Mitarb. 1959) enthalten.

Glycinreiche Kost, also eiweißreiche Kost, besonders solche, in der glycinreiche Proteine wie Elastin und Gelatine enthalten sind, erhöht deutlich die ausgeschiedene Menge an Hippursäure (F.E. STRUWE 1953, B. FLASCHENTRÄGER u. E. LEHNARTZ 1956).

Chemische Stoffe

Viele Derivate der Benzoesäure, des Benzols und Phenols haben möglicherweise einen Einfluß auf die Hippursäureausscheidungsrate, der jedoch erst der Klärung bedarf. Unter den Pharmaka, die eine Veränderung des Hippursäurespiegels herbeiführen können, stehen an erster Stelle die reinen Benzoesäurepräparate, die als schleimlösende Expectorantien und Darm- und Urindesinfizientien Anwendung finden. Ihre positive Beeinflussung der Hippursäuremenge im Urin kann mit Sicherheit angenommen werden (H. IPPEN 1968).

Auch bei bestimmten Lokalanaesthetica, wie z.B. Procain, Tetracain, Lidocain und Mepivacain, die ebenfalls in der Leber entgiftet werden und über die Niere ausgeschieden werden, liegt eine Beeinflussung des Hippursäurespiegels im Bereich des Möglichen, da es sich ebenfalls um Derivate der Benzoesäure handelt.

Unter den Stoffen der Vitamin B-Gruppe hat nur die Folsäure und das Cobalamin einen direkten Einfluß auf die Hippursäureausscheidung. Die Folsäure ist für die Bildung von Glycin aus Serin verantwortlich (R.E. WEBB u. Mitarb. 1966). Glycin ist ja bekanntlich zur Kopplung der Benzoesäure notwendig. Einschränkend muß hinzugefügt werden, daß eine vermehrte Folsäurezufuhr die ausgeschiedene Hippursäuremenge erhöht, aber ein Folsäuremangel keine Wirkung auf die Hippursäureausscheidung hat. Analog wirkt das Cobalamin, das die Hippursäureausschei-

dung um etwa 45%, bei gleichzeitiger Einnahme von Folsäure um 69% des ursprünglichen Wertes steigert (R.R. WEBB u. Mitarb. 1966).

Während die Wirkung der bisher genannten chemischen Stoffe, die WEBB u. Mitarb. 1966 an Ratten feststellten, nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden kann, ist der Einfluß der Zimtsäure, des Lysergsäurediäthylamids (LSD), des Mescalins, des Benzoylcarbinols und des Toluols bewiesen.

Die Zimtsäure, eine β -Phenylacrylsäure (NEGWER 1966), wird vom menschlichen Organismus zu Benzoessäure oxidiert und diese an Glycin gekoppelt als Hippursäure ausgeschieden. Die Zimtsäure findet Anwendung im SNAPPER-SALTZMANN-Test, einer Belastungsprüfung wie der QUICK-Test, der ein mögliches Unvermögen des Organismus, Zimtsäure zu Benzoessäure zu oxidieren und diese an Glycin zu koppeln, indirekt anzeigt (R. FISCHER u. Mitarb. 1951). Noch im gleichen Jahr fanden R. FISCHER u. Mitarb. heraus, daß LSD und Mescaline die Hippursäureausscheidung vorübergehend reduzieren. Benzoylcarbinol-Präparate, die Cortison-Präparate oft gleichwertig zu ersetzen vermögen, aber geringere Nebenwirkungen zeigen, spalten beim Abbau Benzoessäure ab und beeinflussen damit ebenfalls die Hippursäuremenge im Urin (W. LOGEMANN u. Mitarb. 1963).

Toluol, das beim Kupfertiefdruckverfahren, bei der Lederwarenausrüstung und bei der Herstellung von Gummibelägen verwendet wird, wirkt bei einem MAK-Wert von über 200 ppm auf den menschlichen Organismus toxisch. Dies zeigt sich u.a. in der vermehrten Ausscheidung von Benzoylglucuronid und Hippursäure (L.D. PAGNOTTO and L.M. LIEBERMAN 1967, M. IKEDA and H. OHTSUJI 1969, M. OGATA u. Mitarb. 1970).

- b) Endogene Faktoren: Leber- und Nierenschäden, Hyperthyreoidismus, Multiple Sklerose und Schizophrenie
In der Leber wird Glycin mobilisiert, in Niere und Leber wird die Benzoessäure mit Glycin gekoppelt und über die Niere ausgeschieden. Demzufolge zieht jede Leber- oder

Nierenerkrankung eine verminderte Hippursäureausscheidung nach sich (B. FLASCHENTRÄGER und E. LEHNARTZ 1957, C.F. VAN SUMERE u. Mitarb. 1969, I.M. WEINER u. Mitarb. 1964).

Eine vermehrte Ausscheidung von Thyroxin führt zu einer Aktivierung der im Aminosäurehaushalt tätigen Enzyme und damit zu einer Störung im Aminosäurestoffwechsel der Leber und schließlich zu einer verminderten Hippursäurebildung. Dieses verminderte Detoxikationsvermögen des Leberparenchyms kann jedoch durch eine Vergrößerung der Leber ausgeglichen werden (B. FLASCHENTRÄGER und E. LEHNARTZ 1956).

VOLLGRAFF konnte 1967 an Patienten mit Multipler Sklerose ein vermindertes Entgiftungsvermögen der Leber nachweisen. Schließlich möchte ich noch auf mögliche Störungen gewisser Leberfunktionen bei Schizophrenen hinweisen. Hier scheint das mangelnde Entgiftungsvermögen der Leber sogar eine zentrale Stellung einzunehmen (A. HOFFER u. Mitarb. 1954, F.E. STRUWE 1956, D.K. DASTUR u. Mitarb. 1963).

c) Endogene Bildung der Hippursäure

Bei gesunden Menschen, die sich normal ernähren, ist das Vorkommen von Hippursäure im Urin physiologisch. Das zur Entgiftung vermehrt auftretender Benzoesäure notwendige Glycin kann der Körper selbst synthetisieren. Kommt es nun zu einer Unterbrechung der Benzoesäurezufuhr - wie dies bei Fasten oder Hungern der Fall ist -, so ist dennoch Hippursäure im Urin nachweisbar (M.D. ARMSTRONG u. Mitarb. 1956, H. WU and H.C. ELLIOT jr. 1961, B. KRAMER u. Mitarb. 1965). Diese endogen produzierte Hippursäure, die nach einer längeren Hungerperiode einen konstanten Wert einnimmt, ist ein noch ungeklärtes Phänomen.

2. Hippursäuretest nach QUICK

Benzoat wird in der Leber und der Niere an Glycin gebunden (Bereitstellung von Glycin nur durch die Leber) und als Hippursäure ausgeschieden. Ein Leberschaden hat eine

ungenügende Glycinbildung und damit eine ungenügende Hippursäureausscheidung zur Folge.

a) Klassischer Test

Die Hippursäureproduktion bleibt unabhängig von der Menge zugeführter Benzoesäure und ohne exogenes Glycin pro Zeiteinheit konstant. Dieser konstante Wert entspricht der maximalen Glycinbereitstellungsfähigkeit der Leber (F.E. STRUWE 1953) und wird als Norm angesetzt. Der Test prüft die Glycinmobilisationsfähigkeit der Leber und damit die Geschwindigkeit der Entgiftung des Organismus von Benzoesäure durch Kopplung mit Glycin (F. GEORGI 1950). Dabei wird die Mobilisationsfähigkeit von Glycin durch die Leber und Niere weit übertroffen (F. GEORGI u. Mitarb. 1956, F.E. STRUWE 1956). Fällt die ausgeschiedene Hippursäuremenge unter den Normwert, so liegt eine Störung in der Glycinbereitstellung, die allein durch die Leber geschieht, der Synthese, die in Leber und Niere abläuft, oder der Glycinbereitstellung und der Synthese vor (F.GEORGI u. Mitarb., F.E. STRUWE 1956).

b) Modifizierter Test

Zur Differenzierung zwischen einem reinen Leberschaden und einer Leberfunktionsstörung, begleitet von einem Nierenschaden, wird der Versuchsperson eine sichere Überschußmenge Glycin, doppelt-molar bezüglich der Natriumbenzoat-Dosis, verabreicht (R. LEVI und M. SAVICH 1952, F. GEORGI u. Mitarb., F.E.STRUWE 1956). Die doppeltmolare Glycinmenge wurde jedoch später durch eine äquimolare ersetzt, da die höhere Dosis das Entgiftungsvermögen verminderte (F.GEORGI u. Mitarb. 1956, G.VOLLGRAFF 1967).

c) Anwendung der Tests

Um eine Verfälschung der später gemessenen Hippursäuremengen im Urin zu vermeiden, nimmt der Proband am Abend vor dem Versuch eine hafer- und obstfreie Mahlzeit ein; die Mahlzeit kann auch völlig gestrichen werden. Der Morgenurin des nächsten Tages wird verworfen.

Orale Methode: Der Patient erhält nach dieser völligen Blasenentleerung 6g Natriumbenzoat in 100 ml Wasser gelöst. Die Urinmenge der nächsten 4 Stunden, in denen der Patient viel Flüssigkeit zu sich nehmen soll, wird gemessen und die ausgeschiedene Hippursäuremenge bestimmt. Werte unter 80 - 90% in Form von Hippursäure wiedergefundenes Natriumbenzoat sind pathologisch.

Intravenöse Methode: Nach der Miktion trinkt der Patient 200 ml Wasser. Gleichzeitig werden ihm 1,77 g Natriumbenzoat, in 20 ml Aquadest gelöst, während 5 Min. langsam injiziert. Nach 65 Min. wird die ausgeschiedene Urinmenge und ihr Hippursäuregehalt bestimmt.

Die intravenöse Methode umgeht mögliche Resorptionsstörungen im Magen-Darm-Trakt.

Werte unter 0,7 g an ausgeschiedener Hippursäure sind pathologisch (K.LANG und E.LEHNARTZ 1953, B.FLASCHEN-TRÄGER und E.LEHNARTZ 1957, K.LANG 1960).

Der modifizierte Hippursäuretest ist nur bei gesunden Nieren als Lebertest zu werten. Proteinarme Ernährung kann auch bei gesunder Leber die ausgeschiedene Hippursäuremenge erniedrigen.

Eine Kombination des klassischen mit dem modifizierten Test läßt eine gewisse Differenzierung zwischen einer Störung der Glycinbereitstellung und der Kopplungsfunktion zu. (F.GEORGI u. Mitarb., F.E.STRUWE 1956, G.VOLLGRAFF 1967)

3. Problemstellung

Die Acetylsalicylsäure, von BAYER Leverkusen als Aspirin und Colfarit vertrieben, wird in Dosen bis zu 3 g täglich zur Behandlung von Kopfschmerzen und Muskelschmerzen verwendet. In höheren Dosen kann Aspirin auch als Antipyretikum, Antineuralgikum und Antirheumatikum und wegen seiner Hemmung der Blutplättchenaggregation in niedrigeren Dosen als Prophylaktikum venöser und arterieller Thrombosen eingesetzt werden.

In seinen Untersuchungen über das "Vorkommen und die Ausscheidung von α -Äthyl- β -Oxybuttersäure nach Adalinalaufnahme" fand G. SCHMIDT (1956) einen Anstieg der Benzoesäureausscheidung im Harn nach der Aufnahme verschiedener Arzneimittel sowie eine Erhöhung der Hippursäuremenge.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, durch Versuche an eigener Person einen Beitrag zur Klärung der Frage zu bringen, ob die Einnahme von Acetylsalicylsäure einen verfälschenden Einfluß auf die Hippursäureausscheidung während eines QUICK-Tests haben kann.

4. Eigene Untersuchungen

a) Voraussetzungen

Nur der einwandfreie gesundheitliche Zustand der Versuchsperson kann ein Gelingen der Versuche ermöglichen. Um sich mit dem Meßverfahren vertraut machen zu können, ist es erforderlich, zunächst etwa 3 Wochen lang die Hippursäuremenge im Urin bei normaler Ernährung zu bestimmen. Am Ende dieser Phase der normalen Ernährung schloßen sich die Wiederfindungsversuche, die eine Kontrolle für die Meßgenauigkeit darstellten, an. Die Versuchsperson ist 31 Jahre alt, 180 cm groß, 86 kg schwer und gesund.

b) Ablauf der Versuche

Der Versuch erstreckte sich über 40 Tage, wobei eine Unterbrechung der Diätphase, in der das Photometer ausgefallen war, nicht eingerechnet wurde. Während der Unterbrechung wurde die Diät jedoch eingehalten.

Gemessen wurden:

41 Urinproben bei normaler Ernährung

41 Urinproben bei Diät, davon

26 Urinproben vor Einnahme des Medikaments,

10 Urinproben nach Einnahme von 500 mg Aspirin,

5 Urinproben nach erneuter Einnahme von 500 mg
Aspirin und

6 Urinproben bei wieder normaler Ernährung.

(Versuchsbeginn: 5.6.72; Abschluß des Versuchs:
28.7.72)

c) Methodik und Technik des Versuchs

Die Miktion wurde auf zweimal pro Tag beschränkt, auf jeweils morgens um 06⁰⁰Uhr und abends um 18⁰⁰Uhr. Täglich waren somit (mit wenigen Ausnahmen) 2 Meßungen in einem Arbeitsgang vorzunehmen.

Von den jeweils frischen Urinproben wurden nach Volumenbestimmung 150 ml mit einer 20%igen Weinsäure angesäuert und 1 bis 1,5 Stunden kühl aufbewahrt.

Der pH-Wert des mit Weinsäure versetzten Urins lag zwischen 2 und 3. In diesem sauren Milieu ist die Hippuricase, deren Wirkungsoptimum bei 6,8 - 7,0 liegt, inaktiviert.

Von jeder Probe gekühlten und angesäuerten Urins wurden 25 ml mit 50 ml Äther versetzt. Im Scheidetrichter wurde die Ätherphase, in der sich nun die Hippursäure befand, von der Urinphase getrennt.

Die Ätherphase wurde mit Natriumsulfat entwässert. Zur Ausschüttelung der Hippursäure aus den jeweils 25 ml Urin wurden insgesamt 150 ml Äther verwendet.

Diese 150 ml Ätherphase wurden filtriert, in Glasschalen aufgefangen und der Äther über Wasserdampf verdampft. Zurück blieb ein rostbrauner kristalliner Niederschlag, der in 1 ml Alkohol vollständig gelöst werden mußte.

Zweimal je 0,04 ml dieses in Alkohol gelösten Rückstandes wurden mit einer Blutzuckerpipette auf eine mit SiO₂ F 254/366, Korngröße 0,1 bis 0,2 (Fa.Woelm),

beschichtete Glasplatte, der stationären Phase, aufgetragen und angetrocknet.

Zur Kontrolle wurden einige μ g Benzoesäure, in Alkohol gelöst, aufgetragen.

Das Lösen der Hippursäurekristalle in Alkohol, die Auftragung dieser Lösung auf die Gel-Platte und ihre Antrocknung muß sehr schnell durchgeführt werden, da die relativ hohe Verdunstungsgeschwindigkeit des Alkohols das Ergebnis verfälschen könnte.

Die aufgetragenen Proben wurden beschriftet; die beschickte Gel-Platte wurde zur chromatographischen Auftrennung der Substanzen in eine gereinigte und abgedeckte Glasküvette, in der sich bereits 110 ml des Laufmittels befanden, gestellt. Die Gel-Platte mußte gleichmäßig eingetaucht werden, damit die Lösungsmittelfront gleichmäßig und parallel der Startlinie wanderte, die Substanzflecken klar begrenzt blieben und einheitliche Rf-Werte gemessen werden konnten.

Die mobile Phase, 8 Teile Chloroform, 2 Teile Cyclohexan und ein Teil Eisessig, mußte jeweils etwa eine halbe Stunde vor Einbringung der Gel-Platte in die verschlossene Küvette gegossen werden, damit die in der Küvette befindliche Luft mit Fließmittel gesättigt war. Aus dem gleichen Grund wurde ein Bogen Fließpapier in die Küvette gestellt.

Nach etwa 1,5 Stunden erreichte die Lösungsmittelfront den oberen Rand der Gel-Platte, die aus der Küvette herausgenommen, mit dem Fön getrocknet und unter die UV-Lampe gelegt wurde.

Die deutlich sichtbaren, klar getrennten, nierenförmigen, violetteleuchtenden Hippursäureflecken - die gemessenen Rf-Werte schwankten zwischen 0,61 und 0,63 - wurden vorsichtig mit Bleistift umrandet. Die umrandeten Flecken wurden mitsamt der stationären Phase mit

einem scharfen Spatel abgekratzt und in einem Reagensglas gesammelt.

Vorbereitung zur photometrischen Messung

Die ins Reagensglas überführte Hippursäure wurde in Boratpuffer (pH 12,4) gelöst (Boratpufferlösung: 6 Teile Boratlösung - 12,404 g Borsäure in 100 ml 1n NaOH gelöst und mit 1000 ml destilliertem H_2O verdünnt - werden mit 4 Teilen 0,1 n NaOH vermischt).

5 ml dieses Boratpuffers wurden mit der im Kieselgel gebundenen Hippursäure in einem Zentrifugenglas vermischt. Nach ca. 15 min hat der Puffer dem Kieselgel die Hippursäure entzogen. Danach wurden bei 1200 Upm in 5 Minuten die Kieselgelteilchen in der Zentrifuge sedimentiert.

Der klare Überstand ist die Meßlösung: Hippursäure, in Boratpuffer gelöst.

Dieser Überstand wurde, ohne das Sediment aufzuwirbeln, mit einer Pipette aufgesogen und im Reagensglas gesammelt.

Messung am Photometer

Die in einem Milliliter Boratpuffer gelöste Hippursäure wurde in einer Quarz-I-Küvette gemessen. Als Vergleichslösung diente reiner Boratpuffer.

Gemessen wurde die Extinction E in dem Wellenbereich 360 nm bis 210nm mit einem selbstregistrierenden Spektralphotometer. Zunächst verlief die Kurve flach, begann bei 300 nm anzusteigen, zeigte bis zum Maximum bei 225 nm einen steilen Verlauf, fiel dann ab bis zum Minimum bei 220 nm und verschwand dann nach erneutem Anstieg im Unendlichen.

Gemessen wurde zunächst die in Boratpuffer gelöste Hippursäure (Kurve I). Bei normaler Ernährung wurde die Analysenlösung meist 20-bis 30-fach verdünnt; während der Diät genügte eine 15-fach Verdünnung.

Zur qualitativen Sicherung der Analyse wurde diese in Boratpuffer gelöste Hippursäure nach der Messung mit zwei Tropfen konzentrierter NaOH versetzt. Die Extinctionskurve (Kurve II) dieser nunmehr stark basischen (pH 14) Analysen-

lösung lag über der Kurve I. Verlaufen beide Kurven von etwa 260 nm bis 230 nm parallel, so kann die Messung als qualitativ richtig betrachtet werden.

Zur weiteren qualitativen Kontrolle wurde die gleiche Lösung mit 5 Tropfen konzentrierter H_2SO_4 versetzt; der pH der Analysenlösung war nunmehr bei 1. Bei Vorliegen von Hippursäure mußte diese Kurve III bei 330 nm und bei 260 nm die Kurve I schneiden, anschließend parallel zur Kurve I ansteigen und bei 225 nm ebenfalls ein Maximum zeigen. Der Verlauf der Kurve III ist weiterhin durch einen Wendepunkt vor dem 2. Schnittpunkt mit Kurve I gekennzeichnet.

Quantitative Bestimmung

Zur quantitativen Bestimmung der Hippursäure wurde eine Eichkurve aufgestellt. In reine Boratpuffer-Lösungen wurden definierte Mengen Hippursäure gegeben und bei 300 nm bis 200 nm die zugehörigen Extinctionskurven gemessen. Die im Absorptionsmaximum erhaltenen Werte wurden tabellarisch zusammengefaßt und graphisch ausgewertet. Die den Extinctionen entsprechenden Hippursäuremengen konnten somit der vorliegenden Eichkurve entnommen werden. Der erhaltene Wert wurde mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert.

In der folgenden Tabelle I sind die Ergebnisse der Wiederfindungsversuche enthalten. Diese Versuche, die die Genauigkeit der einzelnen Meßdurchgänge überprüfen sollten, wurden während der Zeit der normalen Ernährung vorgenommen, reichten aber auch in den Beginn der Diät hinein.

Tabelle Ia: Wiederfindungsversuche bei Zugabe von 10 mg Hippursäure (a = abends; m = morgens)

Proben- menge	Hippursäure- konzentration (μ g/ml)	Hippursäure- menge (mg/25ml)	Hippursäure wiedergefunden in % d. zugef. Menge
640 ml/a	675,0	16,8	
+ 10 mg	995,0	24,9	81 %
585 ml/m	1228,5	30,7	
+ 10 mg	1544,0	38,6	86 %
685 ml/a	390,0	9,8	
+ 10 mg	724,0	18,1	83 %

Fortsetzung Tabelle Ia

Proben- menge	Hippursäure- konzentration ($\mu\text{g/ml}$)	Hippursäure- menge ($\text{mg}/25\text{ml}$)	Hippursäure wiedergefunden in % d. zugef. Menge
580 ml/m	636,0	15,9	
+ 10 mg	918,5	23,0	71 %
450 ml/a	537,0	13,4	
+ 10 mg	815,0	20,4	69,5 %
615 ml/m	885,0	22,1	
+ 10 mg	1162,5	29,1	69,4 %

Tabelle Ib: Wiederfindungsversuche bei Zugabe von 5 mg
Hippursäure (Beginn der Diätphase)

505 ml/a	250,5	6,3	
+ 5 mg	370,0	9,3	59,7 %
590 ml/m	248,0	6,2	
+ 5 mg	334,0	8,4	43 %
450 ml/a	262,5	6,6	
+ 5 mg	432,0	10,8	85 %
500 ml/m	171,0	4,3	
+ 5 mg	330,0	8,3	79,5 %
545 ml/a	198,0	5,0	
+ 5 mg	318,0	8,0	59,5 %
600 ml/m	174,0	4,4	
+ 5 mg	304,5	7,6	65 %
345 ml/a	240,5	6,0	
+ 5 mg	350,0	8,8	55%
610 ml/m	139,5	3,5	
+ 5 mg	310,0	7,8	87 %
400 ml/a	241,5	6,0	
+ 5 mg	358,0	9,0	58 %
580 ml/m	186,0	4,7	
+ 5 mg	300,0	7,5	57 %
435 ml/a	216,0	5,4	
+ 5 mg	334,0	8,4	59 %
550 ml/m	139,5	3,5	
+ 5 mg	314,0	7,9	87 %

d) Der Versuch

Die Messungen der ersten 35 Urinproben, bei denen sich der Proband normal ernährte, dienten vor allem dem Zweck, den Versuchsablauf exakt in den Griff zu bekommen, anfängliche Fehlerquellen auszuschalten, um schließlich genaue quantitative Meßergebnisse zu erhalten. Gleichzeitig konnten dabei die Normalwerte des Hippursäurespiegels der Versuchsperson bestimmt werden. Schon während der Vorversuche schränkte der Proband die Ernährung ein. Er begnügte sich damit, bis zum Beginn der Diätphase morgens zwei weiche Eier, zwei Knäckebratscheiben, 50 g Magerquark mit etwas Milch und Schnittlauch angemacht und zwei Tassen Bohnenkaffee mit je einem Teelöffel 10%iger Kondensmilch, mittags nichts und abends 3 fränkische Bratwürste und als Getränk 0,5 l einfaches Bier zu sich zu nehmen. Der hohe Anstieg des Hippursäurespiegels im Urin am 9./10.6. und am 10./11.6. ist auf ein Abendessen mit Pfeffersteak (ca. 200g), Pommes frites (ca. 100g), Sauce, 0,5 l Pils und 0,25 l Rotwein zurückzuführen. Die hohe Urinmenge, die der Proband am Abend des 11.6. und am Morgen des 12.6. ausschied, ist die Folge des Genusses von 2,5 l einfachen Bieres.

Während der Versuchsdauer wurden keine Medikamente eingenommen.

Bei dieser insgesamt etwas eingeschränkten normalen Kost lag der mittlere Wert der Hippursäureausscheidung bei 730 mg pro Tag.

Die Miktion wurde möglichst auf jeweils morgens 6⁰⁰Uhr und abends 18⁰⁰Uhr beschränkt, so daß jeweils zu einer Messung eine Morgen- und eine Abendprobe herangezogen wurden, aus denen dann die täglich ausgeschiedene Hippursäuremenge bestimmt wurde.

Nach 24 Vorversuchstagen, deren Ergebnisse in Tabelle II zusammengefaßt wurden, begann der Proband die Ernährung auf die geforderte Diät umzustellen, d.h. die exogenen Faktoren der Hippursäurebildung (Nahrungsmittel, die Benzoesäure, Chinasäure etc. enthalten) wurden ausgeschlossen. Die während der Diät

ausgeschiedene Hippursäuremengen sind in Tabelle III aufgeführt.

Während der gesamten Diät nahm der Proband täglich nur 5 hartgekochte Eier (mittags), 100 g Hüttenkäse und 2 Quarkbrote (abends) zu sich. Diese Ernährung stellte gleichzeitig eine 1000 kcal - Diät dar.

Der Gewichtsverlust am Ende des Versuchs betrug 7 kg.

Am 18. Tag und am 22. Tag nach Beginn der Diät nahm der Proband das zu untersuchende Medikament zu sich.

Die ausgeschiedene Hippursäuremenge nach Einnahme des Aspirins ist in Tabelle IV zusammengefaßt.

Schließlich kann aus Tabelle V der Anstieg der ausgeschiedenen Hippursäuremenge nach Wiederaufnahme der normalen Ernährung entnommen werden.

Der Verlauf des gesamten Versuchs wurde in Abb. I graphisch dargestellt.

In der folgenden Tabelle ist die Hippursäureausscheidung während der normalen Ernährung aufgeführt.

Hippursäureausscheidung bei normaler Ernährung (Tabelle II)

a = abends; m = morgens; v = vormittags; mi = mittags.

Proben- menge	Hippursäure- konzentration	Hippursäure- menge	Hippursäureausscheidg.	
Datum	(μ g/ml)	(mg/100 ml)	pro Probe	pro Tag
770 ml 5.6.a	756,0	75,6	582,1 mg	767,7 mg
310 ml 6.6.m	598,5	59,85	185,5 mg	
520 ml 6.6.a	904,5	90,45	470,3 mg	844,3 mg
580 ml 7.6.m	644,0	64,4	373,96mg	
660 ml 7.6.a	675,0	67,5	445,5 mg	815,1 mg
430 ml 8.6.m	859,5	85,95	369,6 mg	
555 ml 8.6.a	463,5	46,35	246,1 mg	823,0 mg
410 ml 9.6.m	1407,0	140,7	576,9 mg	

Fortsetzung Tabelle II

Proben- menge Datum	Hippursäure- konzentration (μ g/ml)	Hippursäure- menge (mg/100 ml)	Hippursäureausscheidg. pro Probe pro Tag	
450 ml 9.6.a	1337,0	133,7	601,7 mg	2026,5 mg
590 ml 10.6.m	2415,0	241,5	1424,9 mg	
475 ml 10.6.a	2562,5	256,25	1217,2 mg	2577,9 mg
615 ml 11.6.m	2212,5	221,25	1360,7 mg	
1040ml 11.6.a	122,5	12,25	127,4 mg	696,4 mg
845 ml 12.6.m	661,5	66,15	569,0 mg	
800 ml 12.6.a	141,0	14,1	112,8 mg	455,3 mg
360 ml 13.6.m	951,5	95,15	342,5 mg	
625 ml 13.6.a	823,5	82,35	514,7 mg	1193,0 mg
595 ml 14.6.m	1140,0	114,0	678,3 mg	
590ml 14.6.m	540,0	54,0	318,6 mg	879,1 mg
560 ml 15.6.m	1008,0	100,8	560,5 mg	
550 ml 15.6.a	585,0	58,5	321,8 mg	583,8 mg
460 ml 16.6.m	569,5	56,95	262,0 mg	
620 ml 16.6.a	118,5	11,85	735,0 mg	1299,0 mg
845 ml 17.6.m	668,0	66,8	564,0 mg	
535 ml 17.6.a	189,0	18,9	101,1 mg	325,6 mg
865 ml 18.6.m	259,5	25,95	224,5 mg	
680 ml 18.6.v	103,5	10,35	70,4 mg	
620 ml 18.6.mi	118,5	11,85	73,5 mg	676,1 mg

Fortsetzung Tabelle II

Proben- menge Datum	Hippursäure- konzentration ($\mu\text{g/ml}$)	Hippursäure- menge ($\text{mg}/100 \text{ ml}$)	Hippursäureausscheidg. pro Probe pro Tag	
500 ml 18.6.a	495,0	49,5	247,5 mg	
255 ml 19.6.m	1116,5	111,65	284,7 mg	
955 ml 19.6.mi	321,0	32,1	306,6 mg	
660 ml 19.6.a	79,0	7,9	52,1 mg	847,2 mg
570 ml 20.6.m	857,0	85,7	488,5 mg	
685 ml 20.6.a	438,0	43,8	300,0 mg	1007,8 mg
500 ml 21.6.m	1415,5	141,55	707,8 mg	
640 ml 21.6.a	675,0	67,5	434,0 mg	1152,7 mg
585 ml 22.6.m	1228,5	122,85	718,7 mg	
685 ml 22.6.a	390,0	39,0	267,2 mg	636,0 mg
580 ml 23.6.m	636,0	63,6	368,8 mg	
450 ml 23.6.a	537,0	53,7	241,6 mg	785,9
615 ml 24.6.m	885,0	88,5	544,3 mg	

α) Hippursäureausscheidung während der Diät

Der durchschnittliche Wert der täglich ausgeschiedenen Hippursäuremenge betrug 190 mg. Diese Menge ist bei dem Probanden als endogene Hippursäureausscheidung anzunehmen.

Bereits am Tage nach Diätbeginn fiel die Menge der ausgeschiedenen Hippursäure von durchschnittlich 730 mg auf 270 mg pro Tag. Am 8., 9. und 10. Tag nach Diätbeginn ging die ausgeschiedene endogene Hippursäuremenge sogar bis auf 160 mg/Tag zurück und pendelte sich danach auf etwa 180 bis 190 mg/Tag ein. Der Schwankungsbereich betrug $180 \text{ mg} \pm 20 \text{ mg}$.

Die folgende Tabelle III zeigt die im Urin ausgeschiedene Hippursäuremenge während der Diät bis zum Vorabend der Einnahme des zu untersuchenden Medikaments.

Tabelle III: Hippursäureausscheidung während der Diät
(a = abends; m = morgens)

Probenmenge Datum	Hippursäurekonzentration ($\mu\text{g/ml}$)	Hippursäuremenge (mg/ 100ml)	Hippursäureausscheidg.	
			pro Probe	pro Tag
505 ml 2.7.a	250,5	25,05	126,5 mg	272,8 mg
590 ml 3.7.m	248,0	24,8	146,3 mg	
450 ml 3.7.a	262,5	26,25	118,1 mg	203,6 mg
500 ml 4.7.m	171,0	17,1	85,5 mg	
545 ml 4.7.a	198,0	19,8	107,9 mg	212,3 mg
600 ml 5.7.m	174,0	17,4	104,40 mg	
345 ml 5.7.a	240,5	24,05	83,07 mg	168,1 mg
610 ml 6.7.m	139,5	13,95	85,1 mg	

Fortsetzung Tabelle III

Proben- menge Datum	Hippursäure- konzentration (μ g/ml)	Hippursäure- menge (mg/100 ml)	Hippursäureausscheidg.	
			pro Probe	pro Tag
400 ml 6.7.a	241,5	24,15	96,6 mg	177,5 mg
580 ml 7.7.m	139,5	13,95	80,9 mg	
435 ml 7.7.a	216,0	21,6	93,9 mg	170,6 mg
550 ml 8.7.m	139,5	13,95	76,7 mg	
435 ml 8.7.a	171,0	17,1	73,9 mg	182,5 mg
635 ml 9.7.m	171,0	17,1	108,6	
570 ml 9.7.a	171,0	17,1	97,5 mg	166,0 mg
500 ml 10.7.m	137,0	13,7	68,5 mg	
355 ml 10.7.a	204,0	20,4	72,4 mg	161,7 mg
700 ml 11.7.m	127,5	12,75	89,3 mg	
435 ml 11.7.a	186,0	18,6	80,9 mg	163,1 mg
435 ml 12.7.m	189,0	18,9	82,2 mg	
455 ml 12.7.a	174,0	17,4	79,2 mg	162,2 mg
700 ml 13.7.m	118,5	11,85	83,0 mg	

3) Hippursäureausscheidung nach Einnahme des zu untersuchenden Medikaments, der Acetylsalicylsäure

Am 18. Tag nach Beginn der Diät wurden vom Probanden nach der morgendlichen Miktion (06⁰⁰Uhr) 500 mg Aspirin oral eingenommen. Der Rhythmus der Urinprobennahme - jeweils abends um 18⁰⁰Uhr und morgens um 06⁰⁰Uhr - wurde beibehalten, um den unmittelbaren Vergleich mit den Vorversuchen zu haben.

Die Aspirineinnahme beeinflusste den endogenen Hippursäurespiegel nicht. Das veranlaßte den Probanden, am 4. Tag nach der ersten Medikamenteinnahme erneut 500 mg Aspirin unter den gleichen Bedingungen wie beim ersten Mal zu schlucken.

Die Ergebnisse der Untersuchungen der Urinproben nach Einnahme der Acetylsalicylsäure sind in der Tabelle IV wiedergegeben.

Tabelle IV: Hippursäureausscheidung nach Einnahme von Aspirin
(a = abends; m = morgens)

Proben- menge	Hippursäure- konzentration	Hippursäure- menge	Hippursäureausscheidg.	
Datum	(μ g/ml)	(mg/100ml)	pro Probe	pro Tag
280 ml 20.7.a	253,5	25,35	71,0 mg	181,0 mg
450 ml 21.7.m	244,5	24,45	110,0 mg	
505 ml 21.7.a	216,0	21,6	109,1 mg	195,7 mg
290 ml 22.7.m	298,5	29,85	86,6 mg	
385 ml 22.7.a	235,5	23,55	90,7 mg	211,5 mg
905 ml 23.7.m	133,5	13,35	120,8 mg	
475 ml 23.7.a	148,5	14,85	70,5 mg	169,8 mg
350 ml 24.7.m	283,5	28,35	99,3 mg	

Fortsetzung Tabelle IV

Proben- menge Datum	Hippursäure- konzentration ($\mu\text{g/ml}$)	Hippursäure- menge ($\text{mg}/100\text{ml}$)	Hippursäureausscheidg. pro Probe pro Tag	
455 ml 24.7.a	292,0	29,2	132,9 mg	179,4 mg
230ml 25.7.m	202,0	20,2	46,5 mg	
460 ml 25.7.a	210,0	21,0	96,6 mg	220,6 mg
520 ml 26.7.m	238,5	23,95	124,0 mg	
505 ml 26.7.a	264,0	26,4	133,3 mg	234,6 mg
610 ml 27.7.m	166,0	16,6	101,3 mg	

Auch die erneute Einnahme von 500 mg Aspirin am 4.Tag nach der ersten Einnahme des Medikaments beeinflusste den endogenen Hippursäurespiegel des Probanden nicht.

8) Wiederaufnahme der normalen Ernährung

Die Einnahme des zu untersuchenden Medikaments zeigte keine Veränderung des endogenen Hippursäurespiegels. Deshalb beendete der Proband die Diät und nahm am 4. Tag nach der 2. Einnahme von 500 mg Aspirin wieder Normalkost zu sich.

Die folgende Tabelle V zeigt den deutlichen Anstieg der im Urin ausgeschiedenen Hippursäuremenge schon in der ersten Probe.

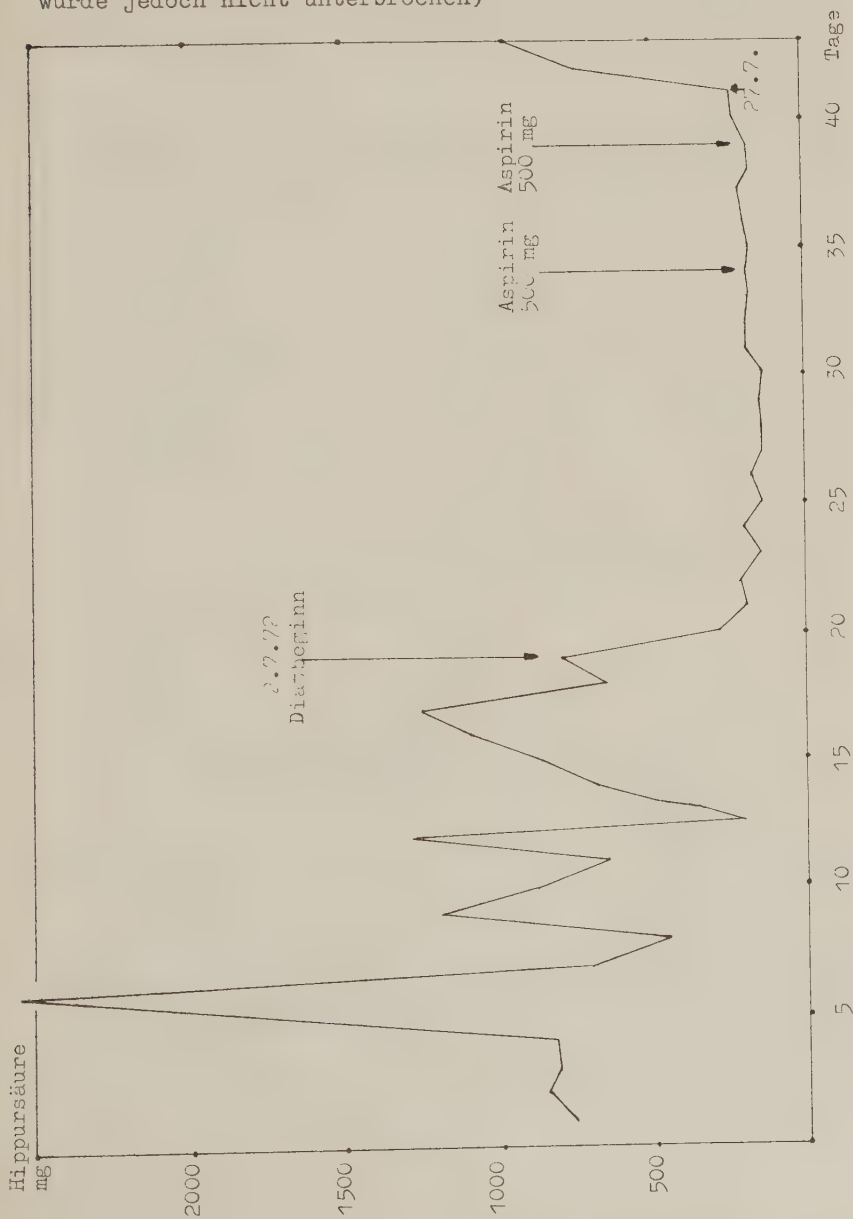
Tabelle V: Hippursäuremengen im Urin nach Wiederaufnahme der normalen Ernährung

420 ml 27.7.a	382,0	38,2	160,4 mg	727,4 mg
250 ml 27.7.nachts	252,5	25,25	62,9 mg	
655 ml 28.7.m	769,5	76,95	504,1 mg	

Abb. I

Graphische Darstellung der ausgeschiedenen Hippursäuremengen während der gesamten Versuchsdauer.

(vom 14.7.72 bis 17.7.72 fiel das Photometer aus; die Diät wurde jedoch nicht unterbrochen)



5) Statistische Auswertung der während der Diät gemessenen Hippursäuremengen im Urin

Mit Hilfe des t-Testes werden die Hippursäure-Werte miteinander verglichen, und zwar die erhaltenen Hippursäuremengen während der Diät ohne Medikament mit den erhaltenen Hippursäuremengen während der Diät mit eingenommenem Aspirin.

Während der Diät, ohne Medikament	mit Aspirin
272,8 mg	(1. Aspirineinnahme)
203,6 mg	181,0 mg
212,3 mg	195,7 mg
168,1 mg	211,5 mg
177,5 mg	169,8 mg
182,5 mg	(2. Aspirineinnahme)
166,0 mg	179,4 mg
161,7 mg	220,6 mg
163,1 mg	234,6 mg
162,2 mg	
192,6 mg	
178,7 mg	
n = 12	n = 7
$\bar{x} = 186,75$	$\bar{x} = 198,92$
s = 31,80	s = 24,03

$$t = \frac{186,75 - 198,92}{\frac{12 + 7}{12 \times 7} \times \frac{11 \times 31,8^2 + 6 \times 24,03^2}{17}}$$

$$= \frac{12,17}{197,37} = \underline{\underline{0,06}} ;$$

$$p = 0,0005 ;$$

Die Ergebnisse des t-Testes zeigen, daß die Mittelwerte der Hippursäureausscheidung keine signifikanten Unterschiede aufweisen.

6. Zusammenfassung und Diskussion

Bei normaler Ernährung sind die im Urin ausgeschiedenen Hippursäuremengen erheblichen Schwankungen unterworfen. Um nun den Einfluß von Aspirin auf den Hippursäurespiegel feststellen zu können, mußte ein konstanter Wert erreicht werden, der eine mögliche Beeinflussung des zu untersuchenden Medikaments auf das Entgiftungsvermögen der Leber oder auf die Ausscheidungsrate der Niere durch Abweichung von eben diesem konstanten Wert erkennen läßt. Das ist am ehesten durch eine benzoessäure- und chinasäurefreie Diät zu erreichen, d.h. bei Wegfall der exogenen Faktoren, die zur Hippursäurebildung führen. Der Hippursäuregehalt im Urin vermindert sich dann auf einen konstanten endogene Spiegel, der eine Abweichung als Folge eines eingenommenen Pharmakons erkennen läßt.

Im vorliegenden Versuch fiel die Ausscheidungsrate an Hippursäure schon 12 h nach Beginn einer entsprechenden Diät deutlich ab und erreichte nach weiteren 36 h bereits den endogenen Wert, der beim Probanden $180 \text{ mg} \pm 10\%$ betrug. Nach fünf Tagen waren sogar nur noch $\pm 5\%$ Abweichung zu verzeichnen. Über 16 Tage lang konnten diese unveränderten Hippursäuremengen photometrisch bestimmt werden.

Am 18. Tag nach Diätbeginn nahm der Proband 500 mg Aspirin zu sich: Auch in den nächsten fünf Tagen änderte sich der endogene Hippursäurespiegel nicht.

Zur Kontrolle nahm der Proband am 23. Tag nach Diätbeginn nochmals 500 mg Acetylsalicylsäure zu sich. Aber auch die erneute Zufuhr des zu untersuchenden Medikaments konnte den endogenen Hippursäurespiegel im Urin nicht verändern. Hieraus läßt sich folgern, daß eine Beeinflussung des Hippursäuretests nach Quick durch Aspirin auszuschließen ist. Patienten, an denen der Quick-Test vorgenommen wird, könnten sogar während des Versuchsablaufes mit Acetylsalicylsäure-Präparaten mediziert werden.

Beim Vergleich mit den oben angegebenen Literaturwerten liegen die im vorliegenden Versuch im Urin gefundenen

Hippursäuremengen sowohl für die Phase der normalen Ernährung, als auch für die Diätphase im Bereich der Norm. Bei normaler Flüssigkeitszufuhr ergab die täglich ausgeschiedene Urinmenge 900 ml $\pm$ 200 ml während der gesamten Versuchsdauer.

Hinsichtlich des vor allem in der Neurologie angewandten Quick-Tests kann als Folgerung des vorliegenden Versuchs angenommen werden, daß bereits nach 2 Tagen benzoessäurefreier Diät der endogene Hippursäurespiegel erreicht ist und mit dem Test begonnen werden kann. Der Wegfall lediglich des Abendessens sowie das Verwerfen des darauffolgenden Morgenurins vor Versuchabeginn ist ausreichend, um mit Hilfe des Quick-Tests signifikante Abweichungen in der Hippursäureausscheidung und damit mögliche pathologische Veränderungen der Leber bzw. der Niere feststellen zu können. In keiner Urinprobe wurde freie Benzoessäure gefunden, sodaß die Ergebnisse der Arbeitsgruppe G. SCHMIDT nicht bestätigt werden konnten.

Literaturverzeichnis

1. ADAMSON, R.H., J.W. BRIDGES, M.E. EVANS, R.T. WILLIAMS:
Species differences in the aromatization of quinic acid in vivo and the role of gut bacteria.
Biochem. J. 116, 437 (1970)
2. ARMSTRONG, M.D., P.E. WALL, V.J. PARKER:
The excretion of m-hydroxyhippuric acid by humans.
J. Biol. Chem. 225, 921 (1956)
3. ASATOOR, A.M.:
Aromatization of quinic acid and shikimic acid by bacteria and the production of urinary hippurate.
Biochem. Biophys. Acta 100, 290 (1965)
4. BODEL, Ph.T., R. COTRAN, E.H. KASS:
Cranberry juice and the antibacterial action of hippuric acid.
J. Lab. Clin. Med. 54, 881 (1959)
5. DASTUR, D.K., J.D. MANN, W. POLLIN:
Hippuric acid excretion, coffee and schizophrenia.
Arch. Gen. Psychiat. 9, 79 (1963)
6. FISCHER, R., F. GEORGI, R. WEBER:
Psychophysische Korrelationen VIII.
Modellversuche zum Schizophrenieproblem: Lyserg-säurediäthylamid und Mezcalin.
Schweiz. Med. Wschr. 81, 817 (1951)
7. FISCHER, R., F. GEORGI, R. WEBER:
Psychophysische Korrelationen VIII.
Modellversuche zum Schizophrenieproblem: Lyserg-säurediäthylamid und Mezcalin.
Schweiz. Med. Wschr. 81, 837 (1951)
8. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2a.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956

9. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2b.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
10. GEORGI, F., R. FISCHER, R. WEBER, P. WEIS:
Psychophysische Korrelationen V.
Schizophrenie und Leberstoffwechsel.
Schweiz. Med. Wschr. 78, 1194 (1948)
11. GEORGI, F.:
Konstitutionspathologische Probleme bei endogenen
Psychosen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 185, 603 (1950)
12. GEORGI, F., C.G. HONEGGER, D. JORDAN, H.P. RIEDER,
M. ROTTENBERG:
Neue Ergebnisse zur QUICK'schen Hippursäureprobe.
Nervenarzt 27, 421 (1956)
13. HOFFER, A., H. OSMOND, J. SMYTHIES:
Schizophrenia: A new approach.
II. Result of a year's research.
Brit. J. Psychiat. 100, 29 (1954)
14. IKEDA, M., H. OHTSUJI:
Hippuric acid, phenol and trichloroacetic levels
in urine of Japanese subjects with known exposure
to organic solvents.
Brit. J. Industr. Med. 26, 162 (1969)
15. IFFEN, H.:
Index Pharmacorum.
Thieme, Stuttgart 1968
16. KRAMER, B., H. SELIGSON, H. BALTRUSH,
D. SELIGSON:
The isolation of several aromatic acids from
hemodialysis fluids of uremic patients.
Clin. Chim. Acta 11, 363 (1965)

17. LANG, K.:
Verträglichkeit der Benzoesäure.
Zschr. Lebensmittelunters. Forsch. 112, 394 (1960)
18. LANG, K., E. LEHNARTZ:
Hoppe-Seyler/Thierfelder's Handbuch der physiologischen und pathologisch-chemischen Analyse.
V. "Untersuchungen der Organe, Körperflüssigkeiten und Ausscheidungen".
10. Auflage
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953
19. LEVI, R., M. SAVICH:
Klinische Erfahrungen über die Leistungsfähigkeit des modifizierten Hippursäuretests und einer neuen Leberstütztherapie bei Schizophrenen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 188, 26 (1952)
20. LOGEMANN, W., G.P. GIRALDI, G. CAVAGNA:
Die kapillarprotektive und entzündungshemmende Aktivität des Benzoylcarbinols und seine Beziehung zu Nebennierenrindenhormonen.
Arzneimittelforschung 13, 1070 (1963)
21. LOGEMANN, W., G.P. GIRALDI, E. GAGLIARDO, G. TOSOLINI:
Über die Stoffwechselprodukte des Benzoylcarbinols beim Menschen.
Hoppe-Seyler Z. Physiol. Chem. 337, 48 (1964)
22. OGATA, M., K. TOMOKUNI, Y. TAKATSUKA:
Quantitative determination in urine of hippuric acid and m- or p-methylhippuric acid, metabolites of toluene and m- or p-xylene.
Brit. J. Industr. Med. 26, 330 (1969)

23. OGATA, M., K. TOMOKUNI, Y. TAKATSUKA:
Urinary excretion of hippuric acid and m- or
p-methylhippuric acid in the urine of persons
exposed to vapours of toluene and m- or p-
xylene as a test of exposure.
Brit. J. Industr. Med. 27, 43 (1970)
24. PAGNOTTO, L.D., L.M. LIEBERMAN:
Urinary hippuric acid excretion as an index
of toluene exposure.
Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 28, 129 (1967)
25. RÖMPF, H.:
Chemie Lexikon.
6. Auflage
Franck'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart 1966
26. STRUWE, F.E.:
Untersuchungen an Schizophrenen mit der kombi-
nierten Hippursäureprobe und mit Serumlabilitäts-
reaktionen.
Schriftenreihe LKH, Schleswig-Stadtfeld 2, 1 (1953)
27. STRUWE, F.E.:
Benzoesäureentgiftung bei Schizophrenie.
Nervenarzt 27, 25 (1956)
28. TOMPSETT, S.L.:
Polyhydroxy (catecholic) phenolic acids-studies
of their metabolism in man.
J. Pharm. Pharmacol. 13, 115 (1961)
29. VAN SUMERE, C.F., H. TEUCHY, H. PE, R. VERBEKE,
J. BEKAERT:
Quantitative investigation on the hippuric acid
formation in the healthy and diseased individuals.
Clin. Chim. Acta 26, 85 (1969)

30. VOLLGRAFF, G.:
Entgiftungs- und Ausscheidungskapazität verschiedener Formen der multiplen Sklerose im kombinierten Hippursäuretest.
Psychiat. Neurol. 154, 50 (1967)
31. WEBB, R.E., E. SHAH, E.L.R. STOKSTAD:
Effect of folic acid and vitamin B₁₂ on excretion of hippuric acid and formimino-glutamic acid.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 121, 19 (1966)
32. WEINER, I.M., K.C. BLANCHARD, G.H. MUDGE:
Factors influencing renal excretion of foreign acids.
Amer. J. Physiol. 207, 953 (1964)
33. WU, H., H.C. ELLIOTT jr.:
Urinary excretion of hippuric acid by man.
J. Appl. Physiol. 16, 553 (1961)

Herrn Professor Dr. Dr. E. Weinig danke ich für die freundliche Unterstützung durch Überlassung eines Arbeitsplatzes.

Herrn Professor Dr. H.-B. Wuermeling danke ich für Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit und die Übernahme des Korreferates.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Frau Professor Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, ihr außergewöhnliches Entgegenkommen, ihre Hilfsbereitschaft bei allen aufgetretenen Schwierigkeiten und ihre guten Ratschläge bedanken.

Lebenslauf

Am 1.10.1941 wurde ich als drittes von vier Kindern des Rechtsanwalts Karl Müller und seiner Ehefrau Erika geboren.

Ich besuchte fünf Jahre die Volksschule in Erlangen und anschließend das Musische Gymnasium in Schwabach und Erlangen. Im Juni 1962 verließ ich das Gymnasium und verpflichtete mich für vier Jahre als Zeitsoldat bei der Bundeswehr. Nach Beendigung der Dienstzeit holte ich auf dem zweiten Bildungsweg das Abitur nach. Ich besuchte zu diesem Zweck fünf Semester das Nürnberg-Kolleg und legte im Frühjahr 1969 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1969 nahm ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg das Studium der Zahnmedizin auf. Nach fünf Semestern absolvierte ich das Physikum, im Sommer 1974 bestand ich das Staatsexamen.

Buchdruck - Offsetdruck

Karl Döres, 852 Erlangen, Jägerstr. 3 · Tel. 2 15 21